

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 川端 佑介

横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 運動器病態学

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	金子 猛
副査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	市川 靖史
副査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	船越 健吾

博士の学位論文審査結果の要旨

CT/有限要素解析を用いた 骨腫瘍性病変を有する大腿骨の病的骨折

【背景】大腿骨骨腫瘍性病変において、病的骨折が患者の QOL を低下させる。病的骨折や切迫骨折症例には手術による内固定を行うが、病的骨折リスクが少ない場合は腫瘍搔爬のみを施行し、内固定を選択しない事も多い。しかし現状では、画像検査及び身体所見から病的骨折リスクを客観的に評価する事は困難である。

【目的】本研究の目的は、CT/有限要素解析を用いて大腿骨骨腫瘍性病変を有する患者の健側および患側での骨折予測を行い、骨強度を測定し病的骨折危険因子を評価する事である。

【対象と方法】大腿骨に骨透亮像と骨皮質の菲薄化を認めた 14 例において検討した。解析ソフトは Mechanical FINDER Ver6.2(計算力学研究センター社)を用いて大腿骨全長 CT (1.5mm 厚) から健側と患側の 3 次元仮想大腿骨を作成した。大腿骨頭より徐々に荷重をかけていく立位荷重条件下で骨折が引き起こされる値を算出した。検討項目を年齢、腫瘍性病変部位、腫瘍体積、内外側および前後方の菲薄化部骨皮質厚、Mirel's Score とし統計解析を行った。

【結果】14 例中 8 例は健側と比較して患側 60%以下の骨強度であり（骨折高リスク群）、6 例は 90%以上の骨強度を保っていた（骨折低リスク群）。2 群間で検討項目を比較すると、病変部位、腫瘍体積、前後及び外側骨皮質厚、Mirel's Score に有意差は認められなかったが、骨折高リスク群で有意に内側骨皮質が菲薄化していた。

【結論と考察】骨強度の評価法として有限要素解析が骨折荷重及び骨折部位を高精度に診断可能である事が報告されている。しかし、骨腫瘍性病変患者に対し有限要素解析を用いて病的骨折リスクを検討した報告は少ない。病的骨折リスク評価に有用である Mirel's Score も含めて再度検討したが有意差はなく、内側骨皮質厚が病的骨折予測因子として重要である事が示唆された。CT/有限要素解析は、病的骨折リスクを客観的に評価可能であり、治療方針決定に有用である可能性がある。

審査にあたり、上記発表が行われた後、以下の質疑応答がなされた。

市川教授（副査） より以下の質問がなされた。

- 1) 中間審査から 2 症例増えているがどんな症例か。
- 2) 内固定術を施行した症例は病的骨折を認めなかっただろうが、内固定をしなかった症例も経過を見ていく中でも病的骨折を認めなかったのか。
- 3) 一度有限要素解析を行って経過観察と判断された症例でも、再度有限要素解析する必要はあるのか。
- 4) 残念ながら病的骨折を起こした患者の CT を確認し内側の骨皮質厚が菲薄化している症例を確認する事でこの研究の結果である内側骨皮質厚が重要であるとも言えそうだがどう考えているか。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- 1) 1 症例は小児の単純性骨嚢腫の症例、もう 1 例は線維性骨異型成の症例であった。
- 2) 現在まで外来で経過観察しているが病的骨折は認めていない。外来経過観察の期間が最も短い症例でも 1 年間以上フォローしているが病的骨折はしていない。
- 3) 再度有限要素解析を行う必要はあると考えている。理由としては治療を行う中で、骨折リスクは当然変化するからである。腫瘍内部に硬化性変化を認めたり、逆に骨皮質が破壊し骨折リスクが上昇する事もある。有限要素解析は現時点での CT 値を反映するので経過を見ていく中で何度か評価する事は非常に重要であると考えている。
- 4) ご指摘の通り、病的骨折を引き起こした患者の画像評価を行う事で内側骨皮質厚が重要であるという裏付けが可能だと考えている。今後はそのような症例を積極的に探して測定していきたいと考えている。残念ながら骨折してしまった症例では有限要素解析は不可能なので骨皮質厚の測定のみになってしまうが症例数を稼ぐことが出来るので積極的に探していきたいと思う。

船越教授（副査） より以下の質問がなされた。

- 1) 病的骨折のリスク評価を行う上で健側と患側を比較して2群に分けているが実臨床でもそのようにやっているのか. 絶対値を算出しているのですから利用したほうがよいのでは.
- 2) 今回の研究では腫瘍体積の有意差は出ていないが, 結果からも関連性がありそうである. 腫瘍体積は重要ではないのか.
- 3) 内側骨皮質厚が重要であるとの事であるが, やはり力学的にも内側に力がかかりやすいからか.

以上の質問に対し, 以下の回答がなされた。

- 1) 単純に絶対値で評価しリスク群を分けると年齢や性別に応じてばらつきがでてしまう. 例えば骨粗鬆症患者は健側も患側もどちらも骨強度値が低くなるので骨折リスクは高くなってしまう. 健側と患側の比を計算し評価する事でそのようなバイアスはリセットできると考えている.
- 2) 今回の研究では有意差は認めなかった. ご指摘の通り, 腫瘍体積と病的骨折リスクの関連性はあったので今後症例数を増やすと有意差を認める可能性はあると考えている. 実際の臨床でも腫瘍体積が大きいからといって皮質の破壊がない症例では病的骨折は起こしにくい印象である. そう考えると腫瘍体積よりやはり内側骨皮質厚が重要であると考えている.
- 3) ご指摘の通り, 立位荷重時には内側に荷重がかかると言われており、内側の骨皮質は重要であると言える.

金子教授（主査） より以下の質問がなされた。

- 1) 中間審査から2症例増えているが, 中間審査からこれまでにこの研究で症例が増えた以外に研究において異なるアプローチなどにより新たな進展があったか.
- 2) 健側と患側の比較以外にも性別や年齢, 骨粗鬆症の有無, 活動性は骨折リスクにおいて非常に重要になると思うがどう考えているか.
- 3) Table 2の症例の診断を見ると metastatic が3例, つまり悪性が3例含まれており, 良性と悪性が混在している. 診断で分ける必要はないのか.

悪性腫瘍の場合は、1 か月月後には大きく病状が進行する可能性があり、さらに放射線加療などの治療介入によっても骨折リスクは変化することが予想される。疾患名などで分類する必要はないのか。

- 4) 肺がん等の悪性疾患では大腿骨よりも椎体に転移が多い。この有限要素解析は椎体に応用可能か。

以上の質問に対し、以下の回答がなされた。

- 1) アプローチの方式を変えたということはないが、中間審査でご指摘頂いた荷重が内側に通るので内側骨皮質が重要である可能性があるというアドバイスをから考察に解剖学的見地から内側骨皮質厚が重要であると記述した。実臨床で内側の皮質が薄くなっている症例を集めるようにしたが大腿骨にピンポイントで病変のある症例かつ大腿骨内側骨皮質が菲薄化している症例を集めるのは困難であった。
- 2) 今回の研究ではそこまで言及していないが今後その点も踏まえて検討していきたいと考えている。症例に応じて歩く事が可能なのか、走る事も可能なのか客観的に数値で患者に示すことで説得力も大きく変わってくると思う。諸家の報告では股関節にかかる応力が立位時は体重の 3 倍、走行時は 6-7 倍になる事が示されており、それらと比較していくことで、症例に応じて客観的に説明する事が可能である。
- 3) 今回の研究では腫瘍性病変を全て空洞と定義した。内部の性状は強度に関与しておらず診断で分ける必要はないと考えている。ご指摘の通り、病状の進行や治療介入により腫瘍周囲の骨変化は認められるので CT 値が変化するので有限要素解析の結果も異なってくる。したがって経過を見ていく中で何度か CT を施行し、再度有限要素解析を行う必要があると考える。
- 4) 椎体の有限要素解析はこれまでもいくつかの学会報告がされている。ただし椎体の場合は脊椎の形態や椎間板の変性によっても骨折リスクは大きく異なってくる。椎間板の変性は CT では評価不可能であり、脊椎を 1 椎体のみ解析を行うのか全脊椎を解析するかで結果は異なってくる。すべての症例で全脊椎を解析すればよいかもしれないが時間とデータ量は莫大であり現実的ではない可能性がある。

以上より, 本学位論文は実臨床において治療方針の選択に大きく貢献する知見を見出したもので、博士（医学）の学位を授与するに値すると判定された。